

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

DIALOGWEB

Guided Search | new search | favorites | settings | cost | logoff | help

Dynamic Search: JAPIO - Patent Abstracts of Japan

Records for: JP 10036247

save as alert... save strategy only...

Output: Full Record Output as: Browser display/send

Modify: refine search back to picklist

select: all none Records 1 of 1 In full Format

1. 17/19/1
05753147 SUPPRESSANT FOR MELANOGENESIS AND PREPARATION FOR EXTERNAL USE FOR SKIN

Pub. No.: 10-036247 A]

Published: February 10, 1998 (19980210)

Inventor: TADA AKIHIRO

KANAMARU AKIKO

KATAGIRI TAKAYUKI

Applicant: POLA CHEM IND INC [323902] (A Japanese Company or Corporation),
JP (Japan)

Application No.: 08-194721 [JP 96194721]

Filed: July 24, 1996 (19960724)

INTL CLASS: International Class: 6] A61K-007/48; A61K-007/00; A61K-007/00;
A61K-007/42; A61K-031/045

JAPIO Class: 14.4 (ORGANIC CHEMISTRY -- Medicine)

ABSTRACT

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine capable of suppressing melanogenesis by containing guaiol as an active ingredient.

SOLUTION: This suppressant contains guaiol as an active ingredient. This preparation for external use for skin is obtained by containing the suppressant for melanogenesis in an amount of 0.01–10wt.% expressed in terms of guaiol. The suppressor for melanogenesis and the preparation for external use for skin are effective in preventing and improving pigmentation, stain, freckle, etc., after sun burn. Guaiol is one kind of sesquiterpene alcohol contained in plants of the families Zygophyllaceae and Cupressaceae and is obtained by extraction from the plants or synthesis. The preparation for external use for skin can be prepared in a dosage form of a solution, ointment, cream, milky lotion, pack, aqueous gel, oily gel, bathing agent, etc., and can be formulated as a finishing cosmetic of foundation, control color, etc. The preparation for external use for skin can safely be used, because the preparation has no adverse influence on skin.

JAPIO (Dialog® File 347): (c) 2000 JPO & JAPIO. All rights reserved.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-36247

(43)公開日 平成10年(1998)2月10日

(51)Int.Cl.*

A 6 1 K 7/48

7/00

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 7/48

7/00

X

C

ADS

7/42

AED

ADSK

AED

審査請求 未請求 請求項の数 3 OL (全 6 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平8-194721

(71)出願人 000113470

ポーラ化成工業株式会社

静岡県静岡市弥生町6番48号

(72)発明者 多田 明弘

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化
成工業株式会社戸塚研究所内

(72)発明者 金丸 晶子

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化
成工業株式会社戸塚研究所内

(72)発明者 片桐 崇行

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化
成工業株式会社戸塚研究所内

(74)代理人 弁理士 遠山 勉 (外2名)

(54)【発明の名称】 メラニン産生抑制剤及び皮膚外用剤

(57)【要約】

【課題】 皮膚の黒化をきわめて効果的に防止することができるばかりか、皮膚に対する弊害がなく安全に使用することのできるメラニン産生抑制剤及び皮膚外用剤を提供することを課題とする。

【解決手段】 グアイオールを有効成分とするメラニン産生抑制剤を、皮膚外用剤中のグアイオールの含有量が0.01～10重量%となるように配合する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 グアイオールを有効成分とすることを特徴とするメラニン産生抑制剤。

【請求項2】 請求項1に記載のメラニン産生抑制剤を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項3】 メラニン産生抑制剤の含有量が、グアイオールに換算して0.01～10重量%である請求項2に記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はメラニン産生抑制剤及び皮膚外用剤に関し、詳しくはメラニンの産生を抑制し、日焼け後の色素沈着、しみ・そばかす等の予防および改善効果を有するメラニン産生抑制剤及び皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 日光からの紫外線が皮膚に照射されると、皮膚内のチロシナーゼ活性作用によりメラニンが著しく生成して皮膚が黒化する傾向がある。これを回復または予防する皮膚外用剤に対する要望は非常に強い。日焼け等による皮膚の黒化の防止を目的とした皮膚外用剤として、ビタミンCやその誘導体、グルタチオンやその誘導体、過酸化水素、ハイドロキノンやその誘導体、コロイド硫黄など或いは例えば桂皮などの植物からの抽出エキスであるタンニンや配糖体などの各種の天然物を配合したものが知られている。

【0003】 ところが、アスコルビン酸類は湿性皮膚外用剤の如き水分を多く含む系において酸化されやすく不安定であり、変色、変臭の原因となり、過酸化水素は保存上、安定性ならびに安全上の問題があり、グルタチオンや硫黄は著しい異臭を放つため皮膚外用剤へ使用することは不適当である。また、従来知られている植物からの抽出エキスなどの天然物においては、作用が緩慢であるため皮膚の黒化を充分効果的に防止できないことがある。また、ハイドロキノンは、効果は一応認められているが、皮膚刺激性があるので一般には使用が制限されている。

* 【0004】一方、グアイオールは公知の化合物であるが、メラニン産生抑制効果を持つことは今まで知られていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は斯る実情に鑑みてなされたものであって、皮膚の黒化をきわめて効果的に防止することができるばかりか、皮膚に対する弊害がなく安全に使用することのできるメラニン産生抑制剤及び皮膚外用剤を提供することを課題とする。

10 【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らはこれらの課題を解決するために、培養細胞を用いてメラニン産生抑制効果について広く種々の物質をスクリーニングした結果、グアイオールにメラニン産生抑制活性があることを見い出し、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【0007】 すなわち本発明は、グアイオールを有効成分とすることを特徴とするメラニン産生抑制剤及びこれを含有することを特徴とする皮膚外用剤である。本発明の皮膚外用剤中のメラニン産生抑制剤の含有量は、グアイオールに換算して0.01～10重量%であることが好ましい。

【0008】

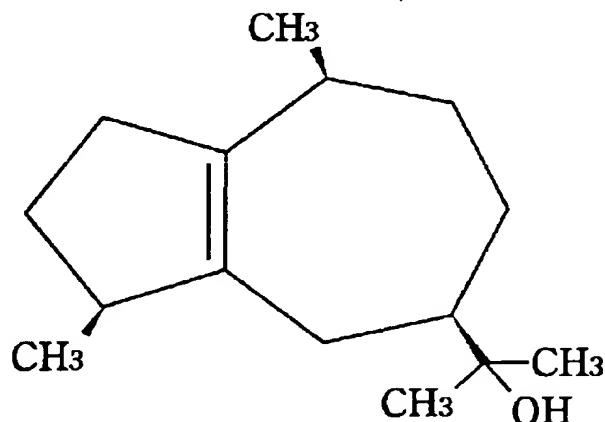
【発明の実施の形態】 以下、本発明について詳述する。

【0009】 <1> 本発明のメラニン産生抑制剤
本発明のメラニン産生抑制剤は、グアイオールを有効成分とすることを特徴とする。本発明に用いられるグアイオールは、ハマビシ科植物やヒノキ科植物に含まれるセスキテルペンアルコールの一一種であり、式(1)で示される化合物である。グアイオールには光学異性体があり、式(1)は(-)体のグアイオールを示す。本発明のメラニン産生抑制剤の有効成分であるグアイオールは、光学異性体の(+)体または(-)体のいずれの形態であってもよい。

【0010】

【化1】

*



... (1)

【0011】 本発明のメラニン産生抑制剤の有効成分であるグアイオールは、上記植物より抽出したものでもよ

いし、また合成品でもよい。グアイオールは市販の試薬として入手可能であり、これを用いてもよい。

【0012】本発明のメラニン產生抑制剤にはグアイオールの他、各種基剤等を配合してもよく、基剤としてはエタノール、1, 3-ブチレングリコール、オリーブ油等が挙げられる。メラニン產生抑制剤中のグアイオールの含有量や基剤の種類は特に限定されるものではなく、用途などに応じて適宜設定してよい。

【0013】また、本発明のメラニン產生抑制剤は、必要に応じて他のメラニン產生抑制物質と併用してもよい。他のメラニン產生抑制物質としては、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アルブチン、セドロール等が挙げられる。

【0014】<2>本発明の皮膚外用剤

本発明の皮膚外用剤は、上記メラニン產生抑制剤を含有することを特徴とする。

【0015】皮膚外用剤中の上記メラニン產生抑制剤の含有量は特に限定されるものではないが、好ましくは皮膚外用剤の全量に対してグアイオールの含有量が0.01～1.0重量%となるようにメラニン產生抑制剤を配合することが好適であり、特に好ましくは0.05～5重量%が好適である。0.01重量%以上の含有量であればメラニン產生抑制効果を十分に發揮できる一方、1.0重量%を越えて含有しても効果の増強はほとんど頭打ちとなる。

【0016】本発明の皮膚外用剤には、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、セドロール、コウジ酸、イソフェルラ酸ナトリウム等のメラニン產生抑制剤または美白剤を必要に応じて配合してもよい。

【0017】本発明の皮膚外用剤には、これらの中にも通常皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、水性成分、水、油性成分、アルコール類、炭化水素類、高級脂肪酸類、ロウ類、保湿剤、抗酸化剤、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、粉末成分、防腐剤、抗炎症剤、pH調整剤、金属封鎖剤、糖類、香料、着色剤、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0018】具体的には、アルコール類としてエタノール、プロパノール、セタノール、ステアリルアルコール、グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール等、炭化水素類としてワセリン、スクワラン、流動パラフィン等、高級脂肪酸類としてステアリン酸、オレイン酸等、ロウ類としてゲイロウ等、保湿剤としてヒアルロン酸等、抗酸化剤としてトコフェロール、酢酸トコフェロール、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)等、紫外線吸収剤としてベンゾフェノン誘導体等、界面活性剤として、ポリオキシエチレンセチルエーテル、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、モノステアリン酸グリセリン、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウリン酸エステル、ポリオキシエチレンラウリルエーテ

ル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、脂肪酸モノグリセライド、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ラウリル酸ナトリウム、アルキルスルホコハク酸エステル、4級アルキルアミン、アルキルベタイン等、増粘剤としてアラビアゴム、カルボキシビニルポリマー、キサンタンガム、ポリビニルアルコール等、粉末成分としてタルク、シリカゲル、酸化チタン、アクリル酸-メタクリル酸強重合体等の粉末、防腐剤としてパラベン、グルコン酸クロルヘキシジン等、抗炎症剤としてグリチル酸ジカリウム、トラネキサム酸およびその誘導体等、pH調整剤としてクエン酸塩、酢酸塩等、金属封鎖剤として、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等、糖類としてグルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース、硫酸化トレハロース等が挙げられる。また、このほかにはカフェイン、タンニン、ベラバミル、甘草抽出物、グラブリジン、各種生葉、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩、4-(1, 1-ジメチルエチル)-4'-メトキシジベンゾイルメタン、水酸化カリウム、ビサボロール等が挙げられる。

【0019】本発明の皮膚外用剤は、メラニン產生を抑制することにより皮膚の色素沈着の予防、改善に用いることができ、そのような目的であれば、医薬品、医薬部外品または化粧料等の用途は特定されない。

【0020】本発明の皮膚外用剤の剤型は、皮膚外用剤として用いることができれば特に制限されず、例えば溶液、軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、水性ゲル、油性ゲル、浴用剤等の従来より皮膚に用いられている形態のものが挙げられる。また、本発明の皮膚外用剤を化粧料とする際には、ファンデーション、コントロールカラー等の仕上げ料の形態でも用いることができる。

【0021】本発明の皮膚外用剤は、上記メラニン產生抑制剤を配合する以外は、通常の皮膚外用剤と同様の方法で製造することができる。

【0022】

【実施例】以下に本発明の実施例を示すが、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。まず、本発明のメラニン產生抑制剤及びその効果の評価について説明する。

【0023】

【実施例1】メラニン產生抑制効果の評価

(1) メラニン產生抑制剤の調製

市販グアイオール(フルカ社製、試薬特級)をエタノールに1重量%となるよう溶かし、この溶液を希釈して濃度を調整し、これを用いて以下の実験を行った。

【0024】(2) 色素細胞に対するメラニン產生抑制効果の評価

(試験方法) プラスチック培養フラスコ(75cm²)

内の10%牛胎児血清を含むイーグルMEM培地に、 3×10^4 個のマウスマラノーマ由来細胞B-16を播種し、5%二酸化炭素、37°Cの条件下にて培養した。2日後、上記グアイオールの1重量%溶液を、グアイオールが培地中の濃度で5~20 μMとなるように添加し、さらに4日間培養した。培養終了後、培地を取り出し、平衡リン酸緩衝塩溶液(PBS)で洗浄後、トリプシン及びEDTA含有溶液を使用して細胞を剥離させ、遠心分離機により細胞を回収した。

【0025】細胞をPBSで洗浄した後、沈渣に1N水酸化ナトリウムを加え加熱溶解した。冷却後クロロホルム*

表1

グアイオール(μM)	細胞数	メラニン量
5	107.1 ± 6.9	85.3 ± 6.4
10	94.4 ± 5.2	67.1 ± 3.5
15	92.8 ± 7.3	53.2 ± 9.2
20	97.6 ± 9.8	22.3 ± 3.0

【0027】表1の結果から明らかなように、グアイオールは色素細胞に対するメラニン産生抑制効果を有し、少量であってもこの効果が顕著なものであることが明らかとなった。尚、この時、色素細胞に対する毒性は全く認められなかった。

【0028】

【実施例2】水中油型クリーム

※
表2

※(製法)表2の(A)の各成分を混合して、80°Cに加熱した。(A)とは別に(B)の各成分を混合して80°Cに加熱した。次に(A)の成分に(B)の成分を加えて攪拌乳化し、その後35°Cまで冷却して水中油型クリームを得た。

【0029】
【表2】

成 分		配合量(重量%)
(A)	POE(30)セチルエーテル	2
	グリセリンモノステアレート	10
	流動パラフィン	10
	ワセリン	4
	セタノール	5
	γ-トコフェロール	0.05
	BHT	0.01
	ブチルパラベン	0.1
(B)	グアイオール	0.5
(B)		10
精製水		58.34

【0030】

【実施例3】 実使用テスト

本発明の皮膚外用剤が如何に皮膚色素沈着症の予防及び改善効果の点で優れているかを実証するため、実施例2に示した水中油型クリームを用いて、長期連続使用による実使用テストを行いその効力を確認した。比較品とし

ては、実施例2におけるグアイオールを精製水に置き換えて調製した水中油型クリームを用いた。

【0031】(試験方法)色黒、シミ、ソバカスに悩む女性ボランティア40名を、統計的に同等な2群に分け、A群の顔面には、本発明品である実施例1の水中油型クリームを、B群の顔面には比較品の水中油型クリー

ムをそれぞれ3ヶ月間使用してもらった。3ヶ月後の色素沈着に対する改善効果を肉眼観察により評価し、群間比較を行なった。その結果を表3に示す。尚、有効率はやや改善以上の効果が認められた場合を有効とした。

【0032】

【表3】

表3

評価	本発明品 (A群)	比較品 (B群)
著しく改善	5	0
かなり改善	7	0
やや改善	4	2
不变	4	18
増悪	0	0
有効率	80%	10%

【0033】表3の結果に示されるように、本発明の皮*

表4

成 分		配合量(重量%)
(A)	合成ゲイロウ	2.5
	セタノール	1
	スクワラン	4
	ステアリン酸	1
	モノステアリン酸ドリエレンギリコール(25EO)	2.2
	モノステアリン酸グリセリン	0.5
	ブチルパラベン	0.1
	マートコフェロール	0.05
	BHT	0.01
	4-(1,1-ジメチルエチル)-4'-メトキシジヘンツイルメタン グアイオール	0.5
(B)	1,3-ブチレングリコール	3
	プロピレングリコール	7
	キサンタンガム	0.1
	カルボキシビニルポリマー	0.2
	水酸化カリウム	0.2
	精製水	76.64

【0036】

【実施例5】 化粧水

(製法) 表5の(A)の各成分を混合し室温下にて溶解し、また(B)の各成分も室温下に溶解した。(B)成

*膚外用剤は比較品に比し、格段に有効な皮膚色素沈着症の予防及び改善効果を有することが証明された。尚、本発明の皮膚外用剤塗布部位において、皮膚に好ましくない反応は観察されず、本発明の皮膚外用剤は、安全性の高いことも併せて確認された。

【0034】

【実施例4】 乳液

(製法) 表4の(A)成分及び(B)成分を70℃で各自攪拌しながら溶解した。(B)成分に(A)成分を加え予備乳化を行った後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後かき混ぜながら30℃まで冷却し、乳液を得た。

【0035】

【表4】

分を(A)成分に加えて可溶化し、化粧水を得た。

【0037】

【表5】

表5

成 分		配合量(重量%)
(A)	POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エチル	1. 5
	POE(20)ラウリルエーテル	0. 5
	エタノール	1. 0
	γ-トコフェロール	0. 02
	グアイオール	0. 25
(B)	グリセリン	5
	プロピレングリコール	4
	イソフェルラ酸ナトリウム	0. 5
	クエン酸	0. 15
	クエン酸ナトリウム	0. 1
	精製水	77. 98

【0038】

*に(B)成分を加えて均一に溶解してパック料を得た。

【実施例6】 パック料

【0039】

(製法) 表6の(A)成分を室温にて分散溶解し、これ*20 【表6】

表6

成 分		配合量(重量%)
(A)	ポリビニルアルコール	1. 0
	アクリル酸-メタクリル酸共重合体	5
	精製水	4. 0
(B)	ビサボロール	0. 5
	γ-トコフェロール	0. 02
	エタノール	4
	グアイオール	3
	POE(8)ポリオキシプロピレンケリコール(55)	3
	精製水	34. 48

【0040】

沈着症を効果的に予防、改善し、皮膚の黒化を防止する

【発明の効果】本発明のメラニン産生抑制剤によれば、効果的にメラニン産生を抑制することができる。また、このメラニン産生抑制剤を含有する皮膚外用剤は、皮膚

ことができ、しかも皮膚に対する弊害がなく安全に使用することができる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁶

A 61 K 31/045

識別記号

ADA

庁内整理番号

F I

A 61 K 31/045

技術表示箇所

ADA